



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**219 341 B**

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 04151  
(22) A bejelentés napja: 1990. 07. 02.  
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DE 90/00498  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/00064

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**A 61 K 9/22**

**A 61 K 31/192**

**A 61 P 3/06**

(40) A közzététel napja: 1997. 03. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2001. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Budde, Klaus, Lorsch (DE)  
Demmer, Fritz, Hirschberg-Leutershausen (DE)  
Stemmler, Berthold, Burgdorf (DE)  
Wirl, Alexander, Heuchelheim (DE)

(73) Szabadalmaz:

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim (DE)

(74) Képvisező:

dr. Láng Tivadarné, S. B. G. & K. Budapest  
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

**(54) Eljárás formázással és préseléssel előállított, retardált felszabadulással  
rendelkező adagolási egységek előállítására, és ezen adagolási egységek**

### **KIVONAT**

A találmány tárgya eljárás formázással és préseléssel készült, préselési nyomástól független retardált felszabadulással rendelkező adagolási egységek előállítására olyan gyógyszerhatóanyagból, melynek préselési nyomástól függő önretardáló tulajdonságai vannak, amely abban áll, hogy az eljárás első lépésében a gyógyszerhatóanyagot a kívánt retardált felszabaduláshoz képest gyors felszabadulást biztosító, önretardálást gátló

vagy kompenzáló segédanyaggal részecskékké formázzák úgy, hogy ezen részecskékből sajtolással présalaktesteket készítenek, és ezt követően egy második eljárási lépésben a részecskéket valamilyen retardálószerrel adagolási egységekké sajtolják.

A találmány az így előállított adagolási egységekre is vonatkozik.

**HU 219 341 B**

A találmány formázással és préseléssel készült adagolási egységek előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik, melyeknek retardált felszabadulási tulajdonságuk van. Ezek az adagolási egységek olyan gyógyszerhatóanyagokból készülnek, melyeknek préselési nyomástól függő önretardáló sajátyságaik vannak, és a találmány tárgyhoz a megfelelő adagolási egységek is hozzátartoznak.

Formázott és préselt adagolási egységek számos kivitelezési formában ismertek már orvosi és állatorvosi célokra. A fogalom elsősorban tablettákra, filmtablettákra vagy drázsékre és különleges alakú adagolási egységekre is vonatkozik. Az egyszerűség kedvéért a továbbiakban – az általánosság korlátozódása nélkül és példaképpen – tablettákra fogunk hivatkozni.

Retardált felszabadulási tulajdonságokkal rendelkező tablettákat gyakorta azért fejlesztettek ki, hogy a gyógyszerhatóanyag lassú és egyenletes leadását hosszabb időn át biztosítsák, miáltal sok esetben egy gyógyszerkészítmény hatásának időtartamát meg lehet hosszabbítani vagy a beteg számára legalább a gyógyszerbeveteli előírásokat egyszerűsíteni lehet.

A retardálást különösen egyszerűen lehet megvalósítani az olyan hatóanyagoknál, melyek a préselési nyomástól függően önretardáló tulajdonságokkal rendelkeznek. Az ilyen hatóanyagokra példaképpen a Bezafibrat (2-{4-[[2-[4-(4-klór-benzil)-amino]-etil]-fenoxi]-2-metil-propionsav) említhető, ami egy lipidszintcsökkentő gyógyszer, melynek kiemelkedő jelentősége van a magas vérsírszint gyógykezelésénél. A nevezett hatóanyag túlságosan gyorsan oldódik, melyeket speciális retardáló hatóanyagok nélkül is retardtablettákká vagy retardáló tulajdonságokkal rendelkező másféle szilárd adagolási egységekké lehet préselni. A retardálóhatás mértékét emellett a préselési nyomással állítják be. Minél nagyobb erővel préselik a tablettákat, annál lassabb lesz a hatóanyag felszabadulása. Ez a préselési nyomástól való függőség már viszonylag alacsony préselési nyomásoknál (így körülbelül 10 kN értéknél) is megállapítható.

A fent nevezett hatóanyagról, illetve az előállítására szolgáló alkalmas eljárásról további részleteket a 3 781 328 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból és a DE-A-21 49 070 számú közrebeszátási iratból lehet megtudni.

Másféle hatóanyagok, melyeknek kifejezetten felszabadulási függőségük van in vitro a tablettázásuknál alkalmazott préselési nyomástól és ezért préselési nyomástól függő önretardáló tulajdonságokkal rendelkeznek, a következő vegyületek: 4-[2-(klór-benzilszulfonil-amino)-etil]-fenil-ecetsav és a 4-[2-(benzilszulfonil-amino)-etil]-fenil-ecetsav. Ezen vegyületeket köz-

Mindezen pozitív tulajdonságaik ellenére a már említett típusú hatóanyagokból készült, ismert retardkészítmények nem minden tekintetben meggyőzők; így különösen viszonylag nagy ingadozások jelentkeznek a készítmény (retard) tulajdonságok tekintetében. Emiatt szükséges követelmény a gyártási folyamat paramétereinek nagyon pontosan végzett ellenőrzése, és növekszik az a kockázat, hogy a terméknek egy bizonyos hányadát a nem kielégítő gyógyszerészeti tulajdonságok következtében nem lehet felhasználni. Ezzel szemben orvosi szempontból fennáll az a kíváncsi, hogy a hatóanyag felszabadulása lehetőleg egyenletes, messzeemenően lineáris és reprodukálhatóan egyöntetű legyen.

A találmány alapvető feladata és célkitűzése ennél fogva az, hogy a leírás korábbi részében említett retardkészítményeket jobbjítsa az ott említett pontok tekintetében, és ezzel egyidejűleg az alkalmazott segédanyag teljes mennyisége csak kissé növekedjen, hogy ez lehetővé tegye a hatóanyag magas részaránya esetén is egy kompakt adagolási egység előállítását.

A fenti feladatot a leírás elején megadottaknak megfelelően egy olyan eljárással oldottuk meg, hogy az első eljárási lépésben a hatóanyagot valamilyen önretardálódást gátló vagy kompenzáló segédanyaggal részecskékké dolgozzuk fel oly módon, hogy az ezen részecskékből további, az in vitro feloldódást befolyásoló hozzátétanyag alkalmazása nélkül sajtolással présalaktesteket készítsünk úgy, hogy az adagolási egységek sajtolására szándékba vett préselési nyomás-tartomány a kívánt retardált felszabaduláshoz képest egy gyors felszabadulást eredményez, ezt követően egy második eljárási lépésben a részecskéket valamilyen retardálószerrel adagolási egységekké sajtoljuk.

A találmány szerinti adagolási egységet, amely egy mással összepréselt részecskéket és ezekben a préselési nyomástól függően retardálódó gyógyszerhatóanyagot, valamint tablettázási segédanyagokat tartalmazó külső fázist tartalmaz, az jellemzi, hogy a részecskék a hatóanyag önretardálását gátló vagy kompenzáló segédanyagot tartalmaznak oly módon, hogy a részecskékből további, az in vitro feloldódást befolyásoló hozzátétanyagok hozzáadása nélkül préseléssel előállított présalaktestek (Preßlinge) az adagolási egység préselésére szándékba vett préselési nyomás-tartományban gyors felszabadulást mutassanak a kívánt retardált felszabaduláshoz képest, és hogy a külső fázis valamilyen retardálószerrel tartalmaz.

Az eljárás első lépésében előállított „részecskék” előnyösen egy granulátum alakjában vannak, amelyet előnyös módon nedvesgranulálási eljárással állítunk

Ami a szabadalmi iratok

Ami a retardálásnak, amit a hatóanyag maga tesz lehetővé, különös előnye abban van, hogy ehhez csak csekély mennyiségű segédanyag használata szükséges, és emiatt viszonylag magas értékű hatóanyag dózisokat lehet viszonylag kis mennyiségű adagolási egységekben alk-

massa, perledek formájában is előállíthatók. Az utóbbiak az EP-A-0 218 928 számú közrebeszátási irat tárgyát képezik, és különösen nagy mértékben alkalmasak tablettázási művelethez.

Ezen első eljárási lépés során előállított részecskék mennyiségű széles határok között lehet variálni. Amennyiben a részecskék a segédanyagokból állnak, az

nagyság  $RRSB-Netz=d'''$  méretet használjuk, úgy  $d'$  előnyösen körülbelül 0,2 és 0,5 mm között van. A részecskék szórási tartománya körülbelül 0,01 mm és 2 mm között lehet.

A jelen leírásban foglaltak alapján a szakemberek minden további nélkül ki tudják választani azokat az alkalmas segédanyagokat, melyek teljesítik a részecskékből további, az in vitro feloldódást befolyásoló hozzátétel nélkül készített présalaktestből való felszabadulás, valamint az adagolási egység tekintetében megkívánt retardált felszabadulás már említett feltételeit és követelményeit (ezeket a továbbiakban rövidített formában „felszabadulási körülmények” elnevezéssel említjük). Így a hatóanyagot különösen nagy mennyiségű hidrophil segédanyaggal, így például cukorféleségekkel, cukoraikoholokkal vagy pohetülglikolokkal lehet fel dolgozni, vagy pedig az eljárás első lépésében alkalmazhatunk nagy felülettel rendelkező segédanyagokat, melyek a tablettában mintegy „kanóchatást” fejtenek ki, megkönnyítve ezzel, hogy a víz vagy a gyomor-bél nedvek a tablettavázba behatoljanak.

Különösen előnyösek mégis az alábbiakban leírt és speciálisan ezen találmányra irányuló megvalósítási módszerek, melyek lehetővé teszik, hogy nagyon kis mennyiségű segédanyaggal dolgozhassunk.

Az eljárás első lépésében előnyösen a segédanyag egy olyan, tabletták szétesését elősegítő szert tartalmaz, ami gyógyszerekhez alkalmazható és a gyógyszeriparban szokásosan használatos, azaz gyógyszerészeti minőségű. Ezt a fogalmat olyan értelemben használjuk, ahogy azt P. H. List és U. A. Muazzam tárgyalják a „Quellung – die treibende Kraft beim Tablettenzerfall” című közleményükben: Pharm. Ind. 41(5), 459 (1979). Ez a közlemény olyan anyagokat nevez meg, amelyek aggregátumoknak diszkrét egyedi részecskékre – primer részecskékre is nevezik – történő szétesését meg gyorsítják. Ilyen például a módosított keményítő vagy módosított cellulóz, illetve a térhálósított poli(vinil-pirrolidon). A továbbiakban a szakmában használatos, de kevésbé szabatos „szétesést elősegítő szer” (Sprengmittel) kifejezést fogjuk alkalmazni. A tablettaszétesést elősegítő szert 0,1–10 tömeg%, előnyösen 0,25–5 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk a hatóanyag mennyiségére vonatkoztatva.

Egy másik, ugyancsak előnyös megvalósítási mód értelmében az első eljárás lépésben a segédanyag valamilyen nedvesítőszeret tartalmaz. Nedvesítőszerként előnyösen ionos vagy nemionos tenzideket, még előnyösebben anionos tenzideket, legelőnyösebben nátrium-dodecil-szulfátot alkalmazunk. Az alkalmazott nedvesítőszer mennyisége a hatóanyag mennyiségére

Egy még előnyösebb kiviteli mód szerint az első lépésben a segédanyag egy nedvesítőszer és egy vízdíható kötőanyag kombinációját tartalmazza. Az ilyen kombinációval a hatóanyag különösen egyenletes felszabadulását érhetjük el, és a tabletták előállításánál a különböző sarzsokból kikerült termék felszabadulási tulajdonságai is reprodukálhatóan egyenletesek.

A megfelelő segédanyagok, különösen a tabletták szétesését elősegítő szerek, a nedvesítőszer és a vízdíható kötőanyagok a gyógyszerészetre vonatkozó standard munkákban megtalálhatók. Ilyen például Heinz Sucker, Peter Fuchs és Peter Speiser által szerkesztett „Pharmazeutische Technologie”, Gerorg Thieme Verlag, Stuttgart (1978).

Az eljárás második lépésében retardálószerként előnyösen egy gélmátrixképzőt, különösen egy hidrogélképzőt alkalmazunk. A találmány szerinti adagolási egység a hidrogélképzőt előnyösen 5–40 tömeg% mennyiségben tartalmazza a hatóanyagra számítva. Hidrogélképzőként egy cellulózszármazékot, előnyösen 50 000-nél kisebb molekulatömegű és 9%-nál kevesebb hidroxipropil-tartalmú metil-hidroxipropil-cellulózt alkalmazunk. Emellett egyéb ismert retardálószerket is alkalmazhatunk. Nagyszámú kísérletben különösen a nátrium-alginát bizonyult jól használható anyagnak. A cellulóz származékai közül a nátrium-karboxi-metil-cellulóz is alkalmas a találmány céljára.

Vízdíható kötőanyagként a poli(vinil-pirrolidon) helyett a cellulózszármazékok is alkalmasak. Ilyenek például az alacsony viszkozitású metil-hidroxipropil-cellulózok, a rövid szénláncú helyettesített hidroxipropil-cellulózok, valamint a cukor-észterek és a szilárd polietilenglikolok.

Nedvesítőszer, illetve tenzidek tekintetében a lehetőségek korlátozottak. Az ionos tenzidek közül csak a nátrium-dodecil-szulfát van gyógyszerészeti segédanyagként engedélyezve. A nemionos tenzidek közül például még a Macrogol-sztearátokat [például a Macrogol(50)-sztearátot], a poliszorbátokat (például a Polysorbat 80 nevű készítményt) vagy pedig a poli(oxi-eti-lén)–poli(oxi-propilén) kopolimereket (például a Pluronic F 68 jelűt) is alkalmazhatjuk.

A kereskedelmi forgalomban lévő különféle metil-hidroxipropil-cellulóz (MHPC)-típusok közül a találmány céljaira különösen az alábbi jellemzőkkel rendelkező termék előnyös.

Hidroxipropil-tartalom:	kevesebb 9%-nál
Átlagos molekulatömeg:	körülbelül 26 000
Közepes viszkozitás:	0,1 Pa·s

(2%-os oldatban 20 °C-on)

Megnevezés: K-100 (K-100-1000)

#### TISZTA

Endekkezte azo gyógyszerészeti segédanyagot nagy száma miatt nem lehet szabályt felállítani sem az első eljárás lépés (részecskék) során felhasználásra kerülő segédanyagok tekintetében, sem a második eljárás lépésben (külső fázis) alkalmazott retardálószer közvetlen kiválasztására. A jelen találmány leírásban megadott találatok alapján a szakember megvalósíthatja

meg fogja találni, hogy a rendelkezésre álló segédanyagok közül melyeket válassza és ezek alkalmas voltát egyszerű kísérlettel kipróbálja.

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy egy olyan adagolási egység, melynek előállításánál az első eljárási lépés során vízoldható kötőanyagot, előnyösen poli(vinil-pirrolidon)-t, anionos tenzidet, előnyösen nátriumdodecil-szulfátot és a második eljárási lépésben retardálószerként gélmátrixképzőt, előnyösen MHPC-t alkalmazunk, különösen előnyös retardálási tulajdonságokkal rendelkezik. A retardálás minősége jobb annál, mint amelyet a préselési alaktestek oldhatósági viselkedése alapján el lehetne várni. Ennélfogva egy fokozott hatásról beszélhetünk, ami feltehetően az anionos nedvesítőszer és az MHPC közötti kölcsönhatásra vezethető vissza.

A találmányt közelebbről is megmagyarázzuk a mellékelt ábrákon és táblázatokban szereplő kísérleti adatok segítségével, melyek az alábbiakban következnek.

Az 1. ábrán a technika állásához tartozó adagolási egységekből in vitro történő felszabadulást mutatjuk be grafikus ábrázolva, míg

a 2. ábra a találmány szerinti adagolási egységekből in vitro történő felszabadulás grafikus ábrázolását mutatja.

Az 1. ábrán összesen hat, különböző receptúra szerint készült Bezafibrat-retardkészítmény in vitro mért feloldódási aránya szerepel (%-ban kifejezve), az órákban ábrázolt idő függvényében. A készítmények a technika állása szerintiek voltak. Olyan tablettákról van szó, melyek átmérője: 11 mm. A préselési nyomás értéke: az 1a és az 1b görbe esetében  $P1=10$  kN, a 2a és a 2b görbe esetében  $P2=20$  kN, míg a 3a és a 3b görbékénél  $P3=28$  kN volt. Az ábrázolt két görbe esetenként az alkalmazott Bezafibrat rázási térfogatától függően különbözik. Nevezetesen az a betűvel jelölt görbékénél a rázási térfogat a retardkészítményeknél szokásosan használatos tartomány alsó határán volt (ez körülbelül  $0,4 \text{ m}^2/\text{g}$  specifikus felületet jelent), míg a b betűvel jelölt görbékénél az említett tartomány felső határértékén volt (ami körülbelül  $0,9 \text{ m}^2/\text{g}$  értéknek felel meg).

Az 1. ábra adataiból világosan látható, hogy az ilyen retardtabletták in vitro oldódási viszonyai nagymértékben a préselési nyomástól függenek. Ezzel szemben a Bezafibrat rázási térfogatának befolyása igen csekély.

A 2. ábrán a találmány szerinti egyik receptúra megfelelő ábrázolását látjuk, ami a későbbiekben 7.A) jelű példaként szerepel. A tabletták mérete ugyanakkora,

amelyek a Bezafibrat-retardkészítményeknél is.

Az 1. ábrán látható, hogy a Bezafibrat-retardkészítmények in vitro feloldódási aránya csaknem független a préselési nyomástól, és gyakorlatilag lineáris lefutású, ami a különböző előállítási sorozatoknál is kiválóan reprodukálható.

A felszabadulási körülmények megmagyarázására, hogy az eljárás első lépésében készített részecskéknél a találmányban kell tartalmazniuk a hatóanyagot.

retardálódását gátló vagy kompenzáló segédanyagot, továbbá hogy a részecskékből további, az in vitro feloldódást befolyásoló hozzátétanyag nélkül előállított présalaktestek az adagolási egységek préselésére szándékba vett préselésnyomás-tartományban gyors felszabadulást mutassanak a kívánt retardált felszabaduláshoz képest) vonatkozik az alábbiakban következő példák, illetve a hozzájuk tartozó táblázat (1-4. példák és 1. táblázat).

Az 1-4. példák bármelyike szerint az egyes receptúrák alábbiakban megadott alkotóelemeit a rákövetkező és alkalmas részecskéket eredményező tablettázási művelethez (granulátumreceptúra) szárazon összekeverjük, majd szárazon 11 mm átmérőjű présalaktestekké sajtoljuk. E kísérleteknél a sajtolási műveletet egy szokásos futási sebességgel működtetett tablettázógépen végezzük. Emellett a granulátumhoz szárazon még szokásosan használatos tablettázási segédanyagokat is hozzákeverünk (3 mg nagy diszperzitású szilícium-dioxid és 10 mg magnézium-sztearát) a feldolgozási tulajdonságok (folyási képesség, a tablettázóformából való könnyű kiválás) javítása céljából. Ezzel az in vitro feloldódási viszonyokat gyakorlatilag nem befolyásoljuk.

A hatóanyag felszabadulásának mértékéért az in vitro felszabadulási arány szolgál, melyet az alábbi körülmények között határozzunk meg:

vizsgálati térfogat: 1000 ml (foszfátpuffer Küstel Thiel szerint),

pH: 6,8,

30 lapátkeverővel végzett keverés  $90 \text{ min}^{-1}$  sebességgel, hőmérséklet:  $37^\circ\text{C}$ .

Annak vizsgálatát, hogy egy bizonyos receptúra általában véve miként felel meg a felszabadulási feltételeknek és körülményeknek, célszerűen az in vitro eljárási előírásoknak megfelelően végezhetjük. Ennek során általában olyan eljárási módot választunk, ami az in vivo felszabadulással korrelációban levő eredményeket szolgáltat. Magától értetődően a préseléssel kapott alaktestekből való felszabadulás meghatározására ugyanolyan in vitro modellt alkalmazunk, mint amelyet a teljes (retardált) adagolási egységekből való felszabadulás meghatározására használunk.

#### 1. példa (referenciapélda)

45 Bezafibrat 400 mg  
Mono- vagy oligoszacharid (itt Lactose D80) 51 mg  
Poli(vinil-pirrolidon) 25,000 15 mg

A fenti receptúra a töltőanyagként szokásos oligoszacharidot tartalmaz. Ez ismert módon a granulátum képzésénél töltőanyagként szolgál, és megkönnyíti a

granulátumok tablettázását a kompressziós erő hatására.

A fenti receptúra tehát semmit sem tartalmaz, ami specifikusan arra irányulna, hogy a Bezafibrat hatóanyag önrétardálását gátolja vagy kompenzálja. Az 1. táblázat adatai azt mutatják, hogy az in vitro feloldódási arányok valóban igen lassúak, és egy jelentékeny mértékű nyomásfüggőségre is utalnak. Szárazon 23-25 °C hőmérsékleten a 48 órás feloldódást alapul vé-

tunk meg, vagyis jelentősen kisebb mértékűt annál, mint ami egy retardkésztmény viselkedésétől elvárható (lásd 1. táblázat).

### 2. példa

Bezafibrat 400 mg  
Mono- vagy oligoszacharid (itt Lactose D80) 51 mg  
Nátrium-dodecil-szulfát (nedvesítőszer) 10 mg

A nátrium-dodecil-szulfát nedvesítőszer alacsony értékű préselési nyomások alkalmazása esetén az in vitro feloldódás sebességét jelentősen növeli, de ez a feloldódási sebesség mégis messzemenően nagymértékben függ a préselési nyomástól. Ezen túlmenően a présalaktestek mechanikai tulajdonságai elmaradnak a kívánalmaktól (lásd 1. táblázat).

### 3.A) és 3.B) példa

	3.A)	3.B)
Bezafibrat	400 mg	400 mg
Mono- vagy oligoszacharid (itt mannit)	53 mg	53 mg
Poli(vinil-pirrolidon) 25,000 (kötőanyag)	15 mg	15 mg
Nátrium-karboxi-metil-keményítő (tablettaszétesést elősegítő szer)	4 mg	8 mg

A fenti receptúra kétféle – egymástól különböző – koncentrációban tablettaszétesést elősegítő szerként nátrium-karboxi-metil-keményítőt tartalmaz. Az 1. táblázat azt mutatja, hogy ezáltal a préselési alaktestek in vitro feloldódása gyors és a préselési nyomástól független lesz. Látható, hogy a szétesést elősegítő szerből már igen kis mennyiség [a hatóanyagra vonatkoztatva 1%; lásd 3.A)] elegendő, és a tabletták térfogata így gyakorlatilag nem nagyobbodik meg.

### 4.A) és 4.B) példa

	4.A)	4.B)
Bezafibrat	400 mg	400 mg
Mono- vagy oligoszacharid (itt Lactose D80)	51 mg	51 mg
Poli(vinil-pirrolidon) 25,000 (kötőanyag)	15 mg	15 mg
Nátrium-dodecil-szulfát (nedvesítőszer)	10 mg	

A fenti receptúrákban egyidejűleg alkalmazunk egy vízoldható polimer kötőanyagot [(poli(vinil-pirrolidon)], valamint egy nedvesítőszert, nevezetesen a 4.B) példa szerint az anionos nátrium-dodecil-szulfát helyett egy nemionos nedvesítőszert (Macrogol-sztearát).

500. Az 1. táblázat adatai azt mutatják, hogy az in vitro

ként megnevezett kombináció [4.A) példa] esetében a felszabadulási körülményeket a készítmény valamenynyí préselési nyomásnál teljesíti, míg a 4.B) példánál a présalaktestek szoros értelemben véve kielégítő oldódása csak viszonylag alacsony préselési nyomások alkalmazásakor teljesül.

Az 1–4. példákban összességükben az alábbiakat lehet levezetni

– Lehetséges Bezafibratból viszonylag csekély mennyiségben alkalmazott önretardálódást gátló vagy kompenzáló segédanyagok segítségével olyan présalaktesteket előállítani, melyek a tablettázásnál szokásosan használt préselési nyomásoknál gyors felszabadulást mutatnak az adagolási egység kívánt retardálásához képest.

– Mindezt különösen előnyösen elérhetjük valamilyen szétesést elősegítő szer alkalmazásával. Nagyon jó eredményeket kapunk akkor is, ha egy vízoldható kötőanyagot valamilyen tenziddel – előnyösen anionos tenziddel – kombinálva használunk.

Az 5–8. példák arra szolgálnak, hogy a találmány hatásosságát retardálószerként metil-hidroxi-propilcellulózzal (MHPC) bevonat vizsgálgjuk.

Az 5.–7.A) példában esetenként 400 mg Bezafibratot vízoldható kötőanyaggal és/vagy szétesést elősegítő szerrel, vagy pedig tenziddel a korábbiakban megadott 3.B), 4.A) és 4.B) példában leírtaknak megfelelően nedvesen granulálunk. A granulátumot a külső fázisként megadott alkotórészekkel 11 mm átmérőjű tablettáká préseljük. Az in vitro felszabadulási arányt az előbbieken leírtak szerint megfigyeljük.

### 5., 6. és 7.A) példa

Granulátum	5.	6.	7.A)
Bezafibrat	400 mg	400 mg	400 mg
Lactose D80		53 mg	51 mg
Mannit	53 mg		
Poli(vinil-pirrolidon) 25,000 (kötőanyag)	15 mg	15 mg	15 mg
Nátrium-karboxi-metil-keményítő (tablettaszétesést elősegítő szer)	8 mg		
Nátrium-dodecil-szulfát (nedvesítőszer)			10 mg
Macrogol-sztearát 2,500 (nedvesítőszer)		10 mg	

500. Az 1. táblázat adatai azt mutatják, hogy az in vitro

Nagy disperzitasi szilícium-dioxid	3 mg	3 mg	3 mg
Magnezium-sztearát	10 mg	10 mg	10 mg

Az eredményeket a 2. táblázatban adtuk meg. Ezzel szemben az 1. táblázat adatai azt mutatják, hogy az in vitro

esetben a hatóanyag felszabadulás a préselési erőtől messzemenően független. A felszabadulási viselkedés az 5. és 6. példa esetén hasonló volt, törési szilárdságát és dörzsolási tulajdonságait tekintve azonban az elsőként említett jobbnak bizonyult. Meglepőnek tűnik, hogy az 1-4. példák szerinti, megfelelőnek, de kevésbé előnyösnek tűnő granulátumreceptúra egy anionos tenziddel és egy vízdíszítő polimerrel különösen egyenletes, lineáris és nyomásfüggetlen felszabadulást mutat. Ehhez hozzájárul még, hogy teljesen kielégítő mérvű mechanikai tulajdonságokat érünk el. Különösen előnyös a felszabadulás csekély ingadozása, amit az in vitro feloldódási viszony-szám után zárójelben megadott „variációkoefficiens” (VK) fejeznek ki. Ezen receptúrára vonatkozóan a feloldódási tulajdonságokat a 2. ábrán szemléltetjük.

Mindezek példáján az is világos, hogy a felszabadulási körülményeket nem abból kiindulva kell értelmezni, miszerint a préselt alaktestet pillanatnyi feloldódási sebességének a retardált feloldódás teljes időtartama alatt nagyobbak kell lennie, mint a kész tablettáé. Az előtűnk lévő esetben ez az adat a nagyobb préselési nyomásoknál gyakorlatilag azonos értékű, ami kitűnik az 1. táblázat 4.A) példájának és a 2. táblázat 7.A) példájának összehasonlításából.

Követelmény azonban, hogy a feloldódás egy standard készítményre nézve tipikus időtartamon belül szignifikánsan különbözzön. Kvantitatív módon azt mondhatjuk, hogy a préselt alaktest feloldódásának három óra eltelte után legalább másfélszeresen előrehaladotabbnak kell lennie a kész tablettá feloldódásához képest.

A 7.B-7.E) példák a különböző koncentrációkban alkalmazott MHPC retardálhatóságát mutatják be egy olyan receptúrában, ami a továbbiak tekintetében a különösen előnyösnek bizonyult 7.A) példának felel meg. Ennek során az MHPC-t az alábbi koncentrációkban alkalmaztuk.

7.B)	7.C)	7.D)	7.E)
31 mg	41 mg	71 mg	101 mg
$\Delta 7,75\%$	$\Delta 10,25\%$	$\Delta 17,75\%$	$\Delta 25,25\%$

A 2. táblázatban levő értékekből felismerhető, hogy nagyon mérsékelt mennyiségben (a hatóanyagra számítva kevesebb, mint körülbelül 10%) alkalmazott MHPC esetén a retardálás a préselési nyomás-erőtől függ. Ezt azonban nem lehet megállapítani a tiszta hatóanyagtól elvárható viselkedés alapján, már ami a várt in vitro feloldódási arányt illeti, növekedő préselési nyomás esetén. Ezzel ellentétben a tabletták magasabb préselési nyomások alkalmazása esetén gyorsabban feloldódnak.

A fentiekben említett határérték (10%) feletti MHPC-koncentrációs értékekkel a retardálást széles határok között be lehet állítani, a kívánalomnak megfelelően.

A tenzid (nedvesítőszer) befolyásának megkülönböztetése céljából a 8. példában egy tenzid nélküli, de vízdíszítő polimert (kötőanyag) tartalmazó receptúrát próbáltunk ki.

#### 8. példa

25	Granulátum	
	Bezafibrat	400 mg
	Mono- vagy oligoszacharid (itt Lactose D80)	51 mg
	Poli(vinil-pirrolidon) 25,000 (kötőanyag)	15 mg
	Külső fázis	
30	MHPC K 100 LV retardálószer	51 mg
	Nagy diszperzitású szilícium-dioxid	3 mg
	Magnézium-sztearát	10 mg

A 2. táblázat azt mutatja, hogy a retardálás préselési erőtől való függősége ebben az esetben csökken ugyan, de még zavaró mértékben jelen van. Mindenekelőtt azonban igen magas értékű variációs koefficienseket lehet megállapítani, tehát a receptúra tulajdonságai nem jól reprodukálhatók.

1. táblázat

Példa sor-száma	Préselési erő (kN)	Törési szilárdság (N)	Ledörzsolódás (%)	In vitro feloldódási koefficiens (VK)				
				(°)		(°)		
				1(h)	2(h)	3(h)	4(h)	5(h)
1.	10	129	0,55	6 (5,8)	8 (9,4)	16 (6)	20 (7,5)	33 (9,5)
	20	144	0,52					
	28	153	0,54	4 (13,9)	11 (4,9)	12 (5,7)	13 (11,5)	23 (8,8)
2	10	54	átlagos	35 (6,5)	63 (12,8)	71 (12,2)	76 (12,8)	100 (12,8)

3 B)	10	106	0,3	98 (1,0)	98 (1,2)	98 (1,2)	98 (1,2)	99 (0,9)
	20	164		97 (1,0)	97 (1,0)	98 (1,0)	98 (1,1)	98 (1,0)
	28	167						

1. táblázat (folytatás)

Példa sor-száma	Préselési erő (kN)	Törési szilárdság (N)	Ledörzsolódás (%)	In vitro feloldódási együttható (VK)				
				1(h)		2(h)		5(h)
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
4.A)	10	136	0,55	70 (4,7)	99 (1,0)	100 (0,7)		
	20	188	0,62	21 (4,0)	60 (14,2)	100 (3,9)		
	28	197	0,51	20 (3,8)	61 (7,2)	96 (1,0)		
4.B)	10	80	0,81	20 (14,2)	49,0 (21,1)	76,0 (20,5)	91,0 (8,9)	98,0 (1,9)
	20	94	0,69	16 (3,4)	29,0 (4,4)	41,0 (6,2)	53,0 (8,7)	64,0 (10,0)
	28	100	0,55	16 (3,8)	29,0 (2,3)	40,0 (1,9)	51,0 (2,0)	62,0 (2,3)

2. táblázat

Példa sor-száma	Préselési erő (kN)	Törési szilárdság (N)	Ledörzsolódás (%)	In vitro feloldódási együttható (VK)				
				1(h)		2(h)		5(h)
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
5.	10	163	0,30	38,0 (10,1)	54,0 (8,2)	71 (8,7)	84,0 (9,3)	96,0 (6,9)
	20	231	0,30	48,0 (16,7)	65,0 (13,1)	75 (11,6)	85,0 (10,5)	97,0 (5,7)
	28	262	0,30	44,0 (18,3)	59,0 (14,2)	71 (13,4)	81,0 (10,8)	90,0 (8,5)
6.	10	52	0,6	46,0 (9,4)	63,0 (9,2)	78 (9,7)	91,0 (8,7)	100,0 (4,9)
	20	95	0,4	54,0 (9,8)	67,0 (8,7)	78 (7,2)	89,0 (8,8)	97,0 (6,2)
	28	111	0,4	59,0 (25,9)	71,0 (24,6)	80 (17,7)	87,0 (12,7)	95,0 (9,5)
7.A)	10	98	0,7	20,0 (6,6)	33,0 (5,1)	45,0 (5,1)	55,0 (5,5)	65,0 (5,6)
	20	160	0,3	22,0 (5,9)	34,0 (3,6)	45,0 (4,4)	55,0 (3,6)	64,0 (4,3)
	28	180	0,5	25,0 (6,9)	36,0 (6,5)	48,0 (6,0)	57,0 (9,8)	65,0 (6,5)
7.B)	10	146	0,5	35,0 (17,1)	54,0 (15,6)	72,0 (17,6)	89,0 (11,7)	96,0 (7,4)
	20	171	0,4	61,0 (15,7)	88,0 (14,8)	94,0 (9,5)	98,0 (4,9)	100,0 (2,2)
	28	200	0,4	66,0 (4,3)	91,0 (6,1)	99,0 (3,6)	101,0 (1,1)	102,0 (0,8)
7.C)	10	121	0,3	24,0 (7,0)	38,0 (5,2)	49,0 (4,5)	59,0 (4,4)	69,0 (4,5)
	20	168		45,0 (14,7)	56,0 (12,0)	66,0 (9,2)	76,0 (10,7)	85,0 (10,5)
	28	164	0,2	49,0 (13,2)	60,0 (11,8)	68,0 (10,8)	77,0 (13,0)	86,0 (11,9)
7.D)	10	136	0,2	14,0 (29,8)	29,0 (20,2)	43,0 (18,0)	53,0 (18,1)	63,0 (17,7)
	20	195	0,3	15,0 (8,2)	30,0 (7,1)	45,0 (7,2)	56,0 (6,7)	66,0 (6,1)
	28	208	0,2	16,0 (10,4)	31,0 (8,4)	45,0 (10,1)	56,0 (9,2)	67,0 (8,5)
7.E)	10	133	0,2	10,0 (21,1)	22,0 (18,1)	34,0 (16,0)	44,0 (15,2)	53,0 (14,5)
	20	206	0,2	10,0 (23,5)	22,0 (21,8)	34,0 (20,2)	44,0 (18,1)	53,0 (16,9)
	28	229	0,2	10,0 (7,7)	22,0 (6,2)	34,0 (6,0)	45,0 (5,7)	55,0 (5,4)
8.	10	114	0,1	33,0 (23,3)	50,0 (20,1)	63,0 (18,7)	75,0 (17,4)	85,0 (15,8)
	20	170	0,1	31,0 (21,3)	55,0 (19,2)	69,0 (18,2)	81,0 (17,7)	89,0 (17,0)
	28	180	0,2	34,0 (19,2)	69,0 (13,5)	85,0 (8,9)	94,0 (5,7)	100,0 (3,4)

## SZABADULÁSI FÜGGŐSÉGEK

nyomástól függetlenül retardált felszabadulással rendelkező adagolási egységek előállítására olyan gyógyszerhatóanyagból, melynek préselési nyomástól függő önrétardáló tulajdonságai vannak, *azzal jellemezve*, hogy az eljárás első lépésében a gyógyszerhatóanyagot a kívánt retardált felszabaduláshoz képest gyors felszabadulást biztosító önrétardálást gátló vagy kompenzáló segédanyagokkal

55  
 1. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerhatóanyagként Bezafibrátot (2-[4-[[2-[4-(4-klór-benzil)-amino]-etil]]-fenoxi]-2-metil-propionsav) alkalmazunk.

60  
 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárás első lépésében olyan segédanyagot

kalmazunk, amely egy gyógyszerészeti minőségű, szét-  
esést elősegítő szert tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,  
hogy szétesést elősegítő szerként egy tablettaszétesést  
elősegítő szert alkalmazunk 0,1–10 tömeg%, előnyö-  
sen 0,25–5 tömeg% mennyiségben a hatóanyag  
mennyiségére vonatkoztatva.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,  
hogy az eljárás első lépésében olyan segédanyagot al-  
kalmazunk, amely valamilyen nedvesítőszer tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,  
hogy nedvesítőszerként egy anionos tenzidet, előnyö-  
sen nátrium-dodecil-szulfátot alkalmazunk.

7. A 5. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jel-  
lemezve*, hogy a nedvesítőszer a hatóanyag mennyisé-  
gére vonatkoztatva 0,1–10 tömeg%, előnyösen  
0,5–5 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

8. Az 5., 6. vagy 7. igénypont bármelyike szerinti el-  
járás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárás első lépésében  
olyan segédanyagot alkalmazunk, amely valamilyen  
gyógyszerészeti kötőanyagot tartalmaz.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,  
hogy gyógyszerészeti kötőanyagként a hatóanyag  
mennyiségére számítva 0,1–10, előnyösen 0,25–6 tö-  
meg% mennyiségben egy vízzoldható kötőanyagot alkal-  
mazunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-  
ve*, hogy az eljárás második lépésében retardálószer-  
ként egy hidrogélképzőt alkalmazunk a hatóanyagra  
számított 5–40 tömeg% mennyiségben.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-  
ve*, hogy a hidrogélképzőként egy cellulózszármazékot,  
előnyösen 50 000-nél kisebb molekulatömegű és 9%-  
nál kevesebb hidroxipropil-tartalmú metilhidroxipropil-  
cellulózt vagy nátriumkarboximetilcellulózt alkal-  
mazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-  
ve*, hogy retardálószerként valamilyen alginátot, előnyö-  
sen nátrium-alginátot alkalmazunk.

13. Préselési nyomástól független retardált felszaba-  
dulással rendelkező, formázással és préseléssel készült  
adagolási egység, amely egymással összehérselt részecs-  
kéket, ezekben egy, a préselési nyomástól függően retar-  
dálódó gyógyszerhatóanyagot és tablettázási segédanya-  
gokat tartalmazó külső fázist tartalmaz, *azzal jellemez-*

*ve*, hogy a részecskékből sajtolat présalaktest a gyó-  
gy-szerhatóanyag önretardálódását gátló vagy kompenzá-  
ló, a kívánt retardált felszabaduláshoz képest gyors fel-  
szabadulást biztosító segédanyagot és a külső fázis egy  
retardálószer tartalmaz.

14. A 13. igénypont szerinti adagolási egység,  
amely gyógyszerhatóanyagként Bezafibratot (2-[4-[[2-  
[4-(4-klor-benzoil)-amino]-etil]]-fenoxi}-2-metil-pro-  
pionsav) tartalmaz.

15. A 13. igénypont szerinti adagolási egység, amely-  
ben a segédanyag egy gyógyszerészeti minőségű, szét-  
esést elősegítő szert tartalmaz.

16. A 15. igénypont szerinti adagolási egység,  
amely szétesést elősegítő szerként egy tablettaszétesést  
elősegítő szert tartalmaz a hatóanyag mennyiségére vo-  
natkoztatva 0,1–10 tömeg%, előnyösen 0,25–5 tö-  
meg% mennyiségben.

17. A 13. igénypont szerinti adagolási egység,  
amelyben a segédanyag valamilyen nedvesítőszer tar-  
talmaz.

18. A 17. igénypont szerinti adagolási egység,  
amelyben a nedvesítőszer egy anionos tenzid, előnyö-  
sen nátrium-dodecil-szulfát.

19. A 17. vagy 18. igénypont szerinti adagolási egy-  
ség, amelyben a nedvesítőszer mennyisége a hatóanyag  
mennyiségére vonatkoztatva 0,1–10 tömeg%, előnyö-  
sen 0,5–5 tömeg%.

20. A 17., 18. vagy 19. igénypontok bármelyike sze-  
rinti adagolási egység, amelyben a segédanyag valami-  
lyen gyógyszerészeti kötőanyagot tartalmaz.

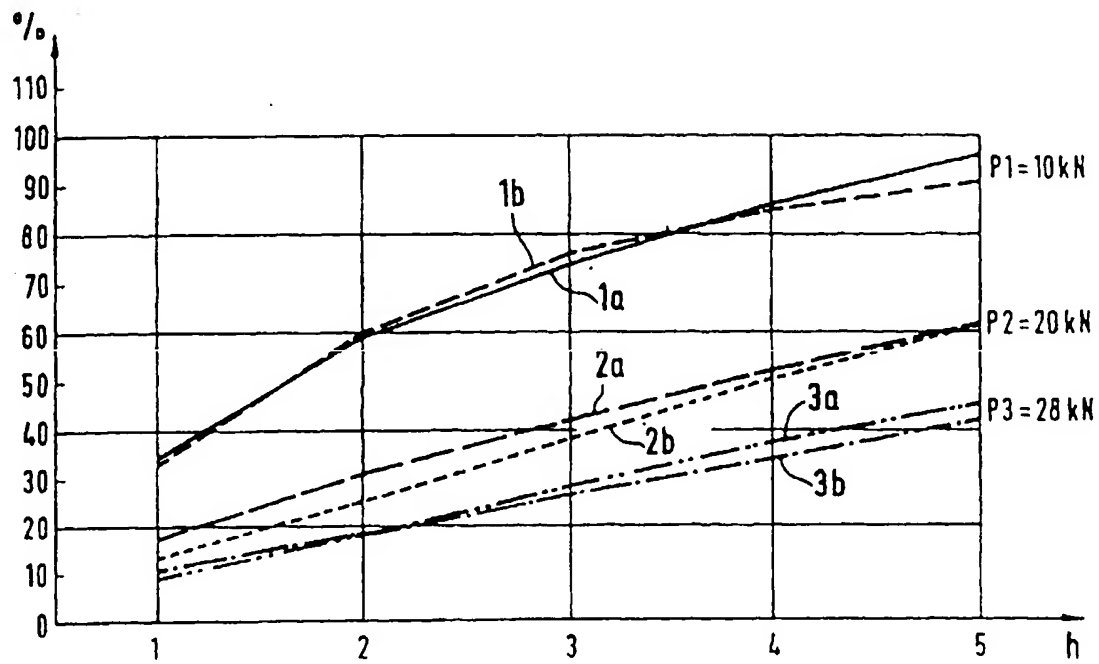
21. A 20. igénypont szerinti adagolási egység, amely  
gyógyszerészeti kötőanyagként a hatóanyag mennyisé-  
gére számítva 0,1–10, előnyösen 0,25–6 tömeg% víz-  
oldható kötőanyagot tartalmaz.

22. A 13. igénypont szerinti adagolási egység,  
amely retardálószerként egy hidrogélképzőt tartalmaz a  
hatóanyagra számított 5–40 tömeg% mennyiségben.

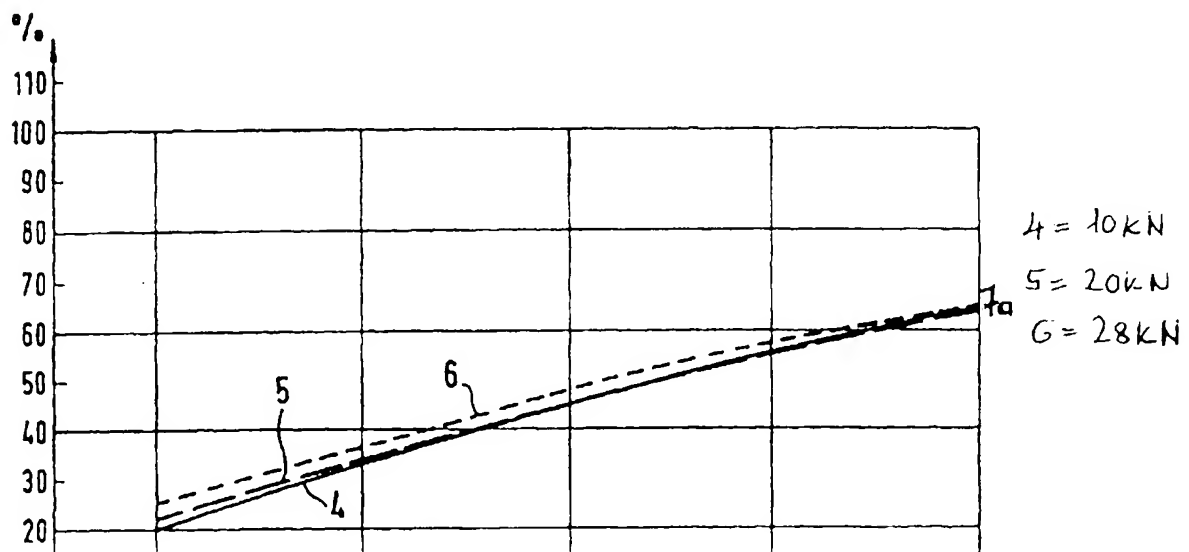
23. A 22. igénypont szerinti adagolási egység, amely  
hidrogélképzőként egy cellulózszármazékot, előnyö-  
sen 50 000-nél kisebb molekulatömegű és 9%-nál kevesebb  
hidroxipropil-tartalmú metilhidroxipropil-cellulózt  
vagy nátriumkarboximetilcellulózt tartalmaz.

24. A 13. igénypont szerinti adagolási egység, amely  
retardálószerként valamilyen alginátot, előnyösen ná-  
trium-alginátot tartalmaz.





1. ábra



2. ábra